

食 品 安 全 委 員 会 新 開 発 食 品 専 門 調 査 会

第 31 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 18 年 1 月 16 日（月） 10:00～12:26

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）特定保健用食品の食品健康影響評価について

- ・ステイバランス R J
- ・燕龍茶レベルケア
- ・ガイオ タガトース

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

上野川座長、池上専門委員、磯専門委員、北本専門委員、長尾専門委員、
松井専門委員、山崎専門委員、山添専門委員、山本専門委員、脇専門委員

（食品安全委員会委員）

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員

（事務局）

齊藤事務局長、一色事務局次長、國枝評価課長、福田評価調整官、吉富課長補佐、
浦野係長、秋元係長

5. 配布資料

資料 1 安全性試験等の概要について（新規審査品目）

資料 2 安全性試験等の概要について（継続審査品目）

参考資料 1 継続品目の指摘事項について

- ・燕龍茶レベルケア

・ ガイオ タガトース

参考資料 2 D-タガトースの投与試験による血漿尿酸値への影響について

参考資料 3 “D-Tagatose approved”

Food Standard Agency 2005 年 12 月 14 日発表

6. 議事内容

○上野川座長 では、定刻になりましたので、ただいまから第 31 回「新開発食品専門調査会」を開催いたしたいと存じます。本調査会は、非公開ということで行います。

本日は、11 名の先生の御出席をいただいております。所用により、及川専門委員、菅野専門委員、井上専門委員、篠原専門委員も御欠席であります。最終的な人数の確認はよろしく申し上げます。

食品安全委員会からも委員の先生方の御出席をいただいております。審査の状況によっては、御発言をいただきたいと思います。よろしくお願ひしたいと思ひます。

なお、先ほど申し上げましたように、第 31 回は非公開で行います。

第 31 回の調査会の議題であります。今般、新規に評価の要請がありました、ステイバランス R J、継続して御審議いただいております、燕龍茶レベルケア、及びガイオ タガトースの食品健康被害の評価についてであります。議事に入る前に、事務局からの配布資料の確認をお願いいたします。どうぞ、よろしくお願ひしたいと思ひます。

○福田評価調整官 それでは、お手元に配布しております資料の確認をさせていただきます。

本日の配布資料、議事次第、座席表、専門調査会専門委員の名簿に続きまして、資料 1「安全性試験等の概要について（新規審査品目）」ステイバランス R J。

資料 2「安全性試験等の概要について（継続審査品目）」燕龍茶レベルケア、ガイオ タガトースの 2 品目。

続きまして、参考資料 1「継続審査品目の指摘事項について」燕龍茶レベルケアとガイオ タガトース。

参考資料 2 は横長になりますが「D-タガトースの投与試験による血漿尿酸値への影響について」。この一覧表の関連の参考資料を、少し束が分厚くなっておりますが、お手元にクリップどめでお配りしております。英文の文献が一番頭にきていまして、Effects of oral D-tagatose on liver volume and hepatic glycogen occumulation in healthy male volunteers. という文献で、右肩に 2-15 と手書きで書いてあるかと思います。クリッ

ブどめでお配りしてあるかと思いますが、2－15から参考資料2に関連する文献でございます。

これらの文献は、以前、申請企業から提出されたものでございますので、一度、専門委員の方々にはお配りしておりますけれども、本日、御参考までに改めてお手元に配布してございます。

続きまして最後の資料ですが、参考資料3でございます。これは、イギリスのFOOD STANDARDS AGENCYが、昨年12月に出しましたアナウンスメントでございまして、D-タガトースを食品添加物として認めるという告知でございます。

そのほか、参考資料につきましては、別冊のファイルにとじましてお手元に配布してございます。これは、従前までの専門調査会で使用したものと同じものでございます。これらのファイルの方につきましては、本日、調査会終了後、回収させていただきまして、次回、再度配布させていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

本日の配布資料は以上でございますが、乱丁等ございましたらお知らせいただきたいと思います。

○上野川座長 どうもありがとうございました。

それでは、早速議題1に入りたいと思います。1つ目の特定保健用食品は、新規に評価要請がございました、ステイバランスR Jであります。これにつきましては、厚生労働省から平成17年12月27日に諮問がなされ、年が明けて1月12日の食品安全委員会第126回の会合において審議されているものでございます。

始めに、事務局からステイバランスR Jの概要の説明をいただきたいと思います。

○吉富課長補佐 それでは、ステイバランスの御説明の前に、ただいま事務局の方で確認しましたところ、井上先生は体調を崩されて御欠席ということですので、お知らせいたします。

それでは、今、御紹介ございましたステイバランスR Jについて、御説明申し上げます。

まず、ファイルなどではなく、紙だけでとじております、ステイバランスR J申請資料概要版というものを事前にお配りしているかと思います。お手元に御用意いただけますでしょうか。よろしいでしょうか。

1枚めくっていただきますと、こちらに概要としていろいろ説明されております。

その前に、1つ御紹介いたしておきますが、こちらにつきましては、平成17年2月に厚生労働省で特定保健用食品関連の制度の改正がございました際に、いろいろ特保としても枠が増えたのですが、その際に、それまでは食品安全委員会が特定保健用食品の申

請があった場合に、食品安全委員会で安全性が審議された後に厚生労働省の方で有効性の審議がされていたところですが、この制度の改正の後申請されたものにつきましては、まず有効性を厚生労働省の方で御審議いただきまして、有効性が確認されたものにつきまして、こちらの食品安全委員会で御審議するという事になっております。この申請につきましては、制度改正後、初めてのものということでございます。ですので、こちらについては厚労省での有効性の審議は既に終了しているということになります。

それでは、御説明させていただきます。

申請概要版の1枚めくっていただきまして、まず1とございまして、申請者はアピ株式会社というところでございます。

商品名は、ステイバランスR J。

内容量としましては、1本 100 ml となっております。

まず、更に1枚めくっていただきまして、当製品の関与成分というものでございますが、次の2ページの(3)本製品に対する科学的根拠とございますが、そちらの下の方に、そこでと始まる所、関与成分としましては、R Jたんぱく質のみを分解した形で、これはプロテアーゼ処理をしたものでございますが、分解した形でR Jペプチド全体を関与成分としているということでございます。

また、その中で指標成分といたしまして、R Jペプチド中に含まれるうちのバリルチロシン、イソロイシルチロシン、イソロイシルバリルチロシンとしているということでございます。

この特定保健用食品としての目的、効果ということでございますが、こちらについては、戻りますが、上の方に御説明がされております。

(2)の本製品開発の意図の欄にございますが、魚介類や乳たんぱく質、及び植物由来ペプチド類にアンジオテンシンは変換酵素阻害活性が見られるが、こちらにつきましては、ローヤルゼリーをプロテアーゼで処理することによって得られる、ローヤルゼリーペプチド、これ以降R Jペプチドとしておりますが、こちらの血圧降下作用に着目して開発を進めたということでございます。ですので、こちらの保健用途の目的としましては、血圧が高めの方ということになります。

先ほど、指標成分の御説明をいたしましたが、こちらについてはこのACE阻害ペプチドの効果が強いということで、こちらを指標成分としているということでございます。

その次、2、3ページにおきまして、有効性、安全性、品質について、簡単に検証が述べられております。

こちらについては、後ろの 14 ページ以降に、保健の用途等各項目別に記した文献等の要約と併せて御覧になっていただければよろしいかと思います。

R J ペプチドを文献検索したところ、動物実験及びヒト試験等ございます。例えば先ほど示しました 15 ページの真ん中ほどに、摂取量設定に関する資料②としてございまして、文献番号 1 - 5 とございますが、血圧の変化等を調べており、ローヤルゼリー及びローヤルゼリーのプロテアーゼ分解物、それから得られたペプチド 2 種類、I Y 及び V Y を高血圧自然発症ラット、もしくは正常ラットに反復経口投与したところ、ローヤルゼリーのプロテアーゼ分解物、それらから得られたペプチドでは、このラットの血圧を降下させたということでございます。

同時に与えました血圧における正常ラットについては、変化はなかったということでございます。

そのほか、20 ページの方を御覧になっていただきますと、下の方に文献番号 2 - 12、2 - 13、2 - 14、2 - 15 と次のページにかけて文献の要約がございまして、例えば 2 - 12 では、LD、最小致死量を確認しておりますが、このときは体重 1 キロ当たり 4 g のローヤルゼリー分解物をラットに投与したところ、死亡例などは認められず、一般状態、剖検の結果によっても異常はなかったということでございます。

その次、2 - 13 のラットの試験では、こちらの下書かれておりますとおりの容量でローヤルゼリー分解物を 90 日間強制経口投与しておりますが、その際に、ローヤルゼリー分解物による毒性については、一般状態や病理組織学的検査でも、特にそれに基づく変化は認められなかったということでございます。

また、2 - 14 で染色体異常等を調べてございまして、ローヤルゼリーの分解物についてその染色体異常等は認められなかったということでございます。

次の 2 - 15 にありますが、遺伝子突然変異試験につきましても、ローヤルゼリー分解物による遺伝子突然変異誘発性はなかったということでございます。

次、21~22 ページにかけまして、ヒト試験が記載されてございまして、例えば文献番号 2 - 18 というものが 22 ページの中ほどにございますが、こちらについては正常血圧者に対する安全性を確認してございまして、プラセボを対照として二重盲検試験を実施しております。対象者には、この R J ペプチドの配合飲料を 2400 から 7200 ミリまで 8 週間連続摂取を行っておりまして、正常血圧者においては、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに、いずれも大きな変動は認められなかったということです。

また、R J ペプチドが原因と考えられる有害事象は認められなかったということです。

前の３ページの方に戻らせていただきます。

本製品の特定保健用食品としての有用性として（４）と下の方にございますが、こちらには先ほど御説明したとおり、血圧降下作用があって、アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害活性に基づくものであるということです。

８番、原材料の配合割合としまして、ほかに果糖ブドウ糖液等を含んでいるということでございます。

４ページには、簡単な製造方法が記載されております。

先ほど、ヒト試験及び動物試験等について御説明をさせていただきましたが、多少戻らせていただきます。

食経験というものに関して、２ページの（２）本製品開発の意図の下から２番目のパラグラフに、ローヤルゼリーにつきまして御説明がありまして、古来より健康食品として利用されてきているということでございます。こちらについては、食品として幅広く利用されている。ローヤルゼリーについての御説明が書いてあります。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。

ただいまの御説明や事前にご送付されております資料等につきまして、先生方から何か御質問、御意見はありますでしょうか。先ほど御説明にありましたように、有効性を先に審査して、次に安全性という意味では、これまでと違った形での申請というか、こちらの安全委員会への審議ということになろうかと思えますけれども、安全性につきましては、従来どおりというふうに考えております。

何か御質問、御意見ございませんでしょうか。

○吉富課長補佐 済みません、１点抜けておりました。

１月１２日に食品安全委員会の方で厚生労働省よりこちらの品目の事項説明がございました際に、委員会においては、委員より厚生労働省での審議会において検討された有効性についてどのような審議がなされたのかといったような御質問は出ております。

御紹介させていただきます。

○上野川座長 御存じのように、従来、ここで安全性をやってから有効性というプロセスで行ったわけですが、既に食品安全委員会の方でも有効性についての説明をされているわけですね。

○吉富課長補佐 そのときは、委員会において厚労省より特にいただいておりません。また必要があれば調査会の方で審議会等の資料を取り寄せることは可能でございます。

○上野川座長 わかりました。本質的には、この食品安全委員会は、安全性を中心に検討するということに関しては、その基本方針は変わらないと理解してよろしいわけですね。ただ、先に有効性を審査しているということから、それについての中には、もしかしたら安全性に関する何かのデータもあるかもしれないという点で、やはり参考にすることは可能だろうというふうに思われます。

○池上専門委員 今回の件なんですけれども、一応、血圧を下げるペプチドについての説明があるんですけれども、資料を見ますと、3つペプチドを挙げておられるんですが、それで下がる血圧の説明ができる部分は38%とされているんです。また、ほかに3つペプチドが挙がっていて、それらについては個別の効果を見たものでは、かなり有効性は低いということです。たしか6つだったと思うんですが、この6つのペプチドだけで私も計算してきたんですが、49%しか血圧降下の説明はできないんです。そうすると、51%はここでは一体何で効いたのかはわからないんです。その点、私自身は、これは安全性に関わるかわからないかはわからないんですけれども、有効性の半分が何によったのかが説明できないというところは、やはり安全委員会でもどういう経過があって問題にされたかはわからないんですが、委員会の方でもそういうふうにおっしゃっているのだったら、是非そこら辺も含めて有効性に関しての審議の理由という辺りを知りたいなというふうに思いました。

○上野川座長 これは、むしろ食品安全委員会の委員の先生方からお聞きしたらよろしいのでしょうか。それとも、事務局の方で何かそのときの御意見でまとまったものがあれば、かえってこの席でお願いします。

○吉富課長補佐 今はすぐに御説明することは難しいので、また後を追いまして、後日という形になりますけれども、御説明をさせていただければということでございます。

○上野川座長 どうぞ。

○山崎専門委員 厚労省の調査会の委員もやっておりますので、概要だけお話しします。

厚労省の調査会におきましても、指摘事項を出しております。食品安全委員会での安全性評価はされるんですが、有効性と安全性は相当リンクしておりますので、安全性に関する指摘事項を厚労省の調査会でも実際にやっております。手元に資料を持っておりますが、これは是非、食品安全委員会でも参考資料として御覧になった方がよろしいかと思えます。

もう一点、池上先生の御指摘なんですけど、ACE活性を持つペプチドを関与成分とする特定保健用食品に関しましては、ペプチドの混合物として有効性を発揮しているのがほとんどでして、血圧降下作用に寄与するペプチドとして同定されているものは、実は、多く

の場合、寄与率でほんのわずかしき同定されていません。40%も寄与率がわかっているというのは、むしろ極めて優れた製品です。特定の商品名は申し上げませんが、数%しか寄与率がわかっていないというような商品も現実にあります。

厚生労働省の調査会としましては、一応、ペプチドのミクスチャーとして有効性が確認できれば、商品としての有効性はいいでしょう。ただ、品質管理としてミクスチャーだと、品質管理ができないので、その指標となるペプチドを幾つか選んで、そのペプチドの含量をきちんとコントロールすることによって製品の品質管理ができるだろうという考えで、品質管理方法のひとつとして認めているというのが現状です。

○上野川座長 池上先生、いかがでしょうか。先生も御存じだと思いますけれども、一般的にそういう傾向でやられているような気がいたします。

○池上専門委員 私の発言部分をどう扱っていただくかは、御配慮いただければいいと思います。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○寺田委員長 委員会の方で言われたんですけれども、委員会で説明の文章がめちゃくちゃ極端で、あの場で、このようなもので受け付けられないと言ったんです。ですから、受け付けずにこちらにきているわけです。

ですから、厚生労働省でどういう審議をされたかということ、知的財産権が侵されない範囲内で委員会をやらないと、専門調査会の先生方に審査してもらい、受け付けるところがどうなっているかわけがわからない。あの文章、4行だけだったんです。ふざけていると議事録にも残っていると思います。向こうに気の毒なことをしたけれども、本当にただやったというだけの話で、私たち、事務局の窓口のような扱いをしていたので、ちょっと怒り狂っていたんです。その点は、やっただけのことであって、厚生労働省から今のことも含めまして、やはり有効性にどういう議論があったということの要約を出していただくというのは当然のことだと思いますので、そういうふういたします。

○上野川座長 いろいろ厚生労働省の方での有効性の関連とこちらでの安全性の関連については、繰り返して申し上げますが、私の理解では、初期の段階は安全性を先にやっているということから、基本的には、一応こちらの方は有効性はブロックして、安全性を中心に議論をする。しかしながら、今度、有効性を先に議論して、既にその議論が先にあるわけですから、当然、それまでのシステムとは違った考え方と言ったらおかしいですけれども、有効性も含めた上で安全性に関係するならば議論をすると先ほど申し上げましたけれども、

そういう形で専門調査会を運営するということによろしいでしょうか。

特に最近では、いろんな形で有効性と安全性と一緒に、例えばレセプターの問題だとかという形で一緒になってくるケースも多くなって、以前よりもこの特定保健用食品というのは進化したというか、いろんな新しい局面を迎えているということから、基本的にそういうふうに理解するということによろしいでしょうか。

○寺田委員長 座長がおっしゃったとおりのことなんです。

ただ、これを逆にしましたのは、こちらに安全性と効果というのは裏表のところがありまして、やはり効果に関してどういうふうに厚生労働省側で判断をされて、どういう効果の作用機構はあるというふうに考えられているかということをもまずやっていただいて、それでこちらでも安全性の評価を深め安全性を確かにする。

やはり、何度も申し上げますように、この種のものはここを出た後、薬剤師さんも医者もだれも間に入らずに直接人間の口に入るものですし、私は本当は必ずしも臨床試験も十分でないと思っておりますので、そういうときにできるだけ情報を集めてからでないと、なかなかここで審査しにくいだろうということが趣旨なので、厚生労働省にお願いして、この2月から逆にやってもらって、ここで審査をした後、もう一度向こうで有効性に関して最終判断をされるということで、全体をそういうふうに理解しています。それでいいんですね。もう一度厚生労働省で判断するというのがありますね。

ただ、一番最初のところの趣旨が、どうも厚生労働省側に理解されていないようで、4行ぐらいの諮問をやってくるというので、ちょっとおかしいと思っているんです。

○上野川座長 そういたしますと、議事の進め方でも、例えば食品安全委員会の場合は、有効性の説明を受けるということが行われる。そうすると、ではこの専門調査会の場合も、実際に科学的な議論をするという立場からすると、有効性についての同様の説明があった方が、むしろ安全性を議論をする上でよろしいという事態になってきたのではないかとこのように私は理解したんです。

○寺田委員長 私はそういうふうに理解しております。本当にどれほどの有効性のある話をしているのか、わかっている範囲内で聞こうというのはどういうふうに厚生労働省として考えておられるのかということがあって、こちらが安全性を判断する材料にしたいというのは逆にした目的であります。本来から言うと、1つの機関が両方やるべきだと私個人的には思っているんです。ベネフィットと最大エフェクトを薬と同じように一緒のところでもやるべきだと思いますけれども、今のところは仕組みはこうなっておりますので、少なくとも、効果はどういう議論があったのかということをも、向こうであった議論の内容をこ

ちらで知らせていただきたい。勿論、この中には、効果はどうだこうだと書いてございすけれども、やはり中立の立場である厚生労働省の先生方がどういうふうな議論をされたのかというのが参考になると思いますのでという意味なんです。

○上野川座長 わかりました。もう一度更に確認ですけれども、有効性は安全性を議論する上で、やはり非常にいいデータというか、非常に我々の議論を助けるデータではあるけれども、この安全委員会では有効性についてそれは審議するものではないということは確認しておきたいということですね。

○松井専門委員 今の有効性と安全性にかんがみてなんですけれども、ACE阻害しますと、ブラジキニンがどんどんたまってきます。そうすると、その刺激で咳が出現すると思うんですけれども、この症例にはほとんどから咳のことがございません。風邪を引いたとの記載はありますが、そういう副作用的なものと薬効が一致すると思うのですが、もう一回そのところも有効性と安全性を加味するならば、作用機序が咳の中樞を刺激するわけですから、やはり業者の方に報告を求めた方がいいと思うんです。

○吉富課長補佐 空咳のことにしましては、直接データというのは今、見ていないんですけれども、例えば4ページの12、摂取をする上での注意事項ということで、長期間の使用により、まれに咳が出ることがありますので、医師に御相談くださいという注意事項は記載はされておりますが、それに関するデータということでしょうか。

○松井専門委員 その咳が出るというデータが副作用の有害性のところにはないものですから、どの程度の人に咳を認めているのか、有効性等を含めて、有効ならブラジキニンが増えるわけですから、それなら咳の頻度が高くていいわけなんです。それに関する副作用の記載がないものですから。

○吉富課長補佐 わかりました。そうしましたら、それは業者に対する指摘事項ということではよろしいですね。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○池上専門委員 2ページと3ページにちょっと記載上のミスがあるのではないかというふうに思う箇所があります。

2ページです。終わりの方なんですけど、関与成分と食品についての検証。有効性、安全性、品質という中に、2行目以降なんですけど、ペプチドのことが書いてあって、これらペプチドはトリプシン、キモトリプシン等の消化管酵素によって分解されることなくという記述があります。実際には、このペプチド類というのは、トリプシンやキモトリプシンで

分解されるわけではないんです。一般には、大きい分子をまずトリプシンとキモトリプシンやその他の酵素、膵液の酵素で分解をしておいて、その後は小腸粘膜にある膜のペプチダーゼで分解するというのが図式になっているので、ここに記述は正確ではない。これで確認しても、ペプチダーゼとかで分解されないという保証にはならないということなので、ここの記述はもうちょっと正確を期す必要があるというふうに思われます。

3 ページの方の上から 4 行目なんですが、R J ペプチドを投与した S H R の特定臓器において云々というのがあって、その後、また消化管より A C E 阻害ペプチドが検出されたことからというふうに書いてあるんですが、これは文献の 1 - 8 が根拠だろうと思うんですが、1 - 8 の文献で検出されている臓器は、この消化管は入っていないんです。検出されているのが、プラズマと肺と動脈からペプチドが検出されているので、大きな影響はないのですが、私も全部資料を正確には当たっていないんですけれども、ここのところはどうもこの文献ではないかと思われまので、やはり正確な記述を求めたいと思います。もう一度確認していただきたい。

○上野川座長 安全性との関連というより、むしろ科学的に正確ではないという意味ですね。

○池上専門委員 2 ページのところなどは、ごく常識的なことも誤った記述をしているということに気がつきましたので、やはりもうちょっときちんと書いていただきたいということです。

○上野川座長 わかりました。では、それも一応、安全性、品質等の項目でもありますので、やはりそこについての回答をお願いするということで、お願いしたいと思います。

それ以外にいかがでしょうか。何か御意見を賜ればと思います。

○山添専門委員 先ほど、有効性の本体が何であるかという議論がありました。その際に、このジペプチドだけでは説明ができないという議論がありました。そうしますと、このジペプチドは水溶性の成分ですから、脂溶性の成分の有効性を調べたような資料がないのでしょうか。

例えば、考えられるのは脂肪酸で、不飽和脂肪酸の中で血管内皮に作用して、弛緩をして、それで血圧を下げる機序も十分考えられます。そういうことで、分画したものについて有効性を見たデータがあれば、少し見せていただきたいなと思うんです。

○上野川座長 今の話で先生方、従来のものと比較して何かありますか。

○山崎専門委員 有効性を見る場合に、厚労省の調査会では臨床試験を重視しています。動物実験による試験というのは、メカニズムを見るためですが、ある程度のメカニズムが

わかれば、一応、動物試験での有効性に関してはいいでしょうという判断でいます。細かい安全性を考える場合に動物試験のデータは非常に重要なんですが、それはこちらで審議していただけるということで、厚労省の調査会では、専ら、臨床試験のデータで、少なくとも経時変化の中で、2点以上有効な測定点があるということを必須条件にしまして、統計的に有意に効果が出ているかどうかということを中心に審議をしています。

○上野川座長 そうすると、今のお話は、有効性を覆すとかというものではなくても、もしかしたら参考データとして何かあれば欲しいということですね。

○山添専門委員 はい、そういうことです。

○吉富課長補佐 例えば、2ページの(2)本製品開発の意図の中ほどに、ローヤルゼリーをたんぱく分解酵素によって処理することによって、ACE阻害活性が見出されることが確認されていて、これが15年前ぐらいらしいのですが、当時、3個～9個ペプチドを同定しているということあるんですけれども、この辺等も含めてという感じですか。

○山添専門委員 といいますのは、消化管で吸収をされるペプチドは基本的に最大で2個です。ジペプチドの場合はトランスポーターがありますので、水溶性であっても吸収をされますので、体内に入ることはいい。ですから、今回のこの記述に関して言えば、ジペプチドが主成分であるというのは、理にかなっているというか、トランスポーターと見て吸収されると思いますが、先ほども議論がありましたが、それ以上の大きなものは、必ずペプチダーゼで分解をされて、小さなものになってしまいます。ですから、その発見の経緯のところで、大きな長さの長いペプチドがあって、それが作用を持っているというのは正しいと思いますけれども、実際の使っている形態での有効な成分であるかどうかというのは、ちょっと疑問がある。

○上野川座長 それについて、座長が説明するかどうかというのはあれですけども、最近、私、例えばたんぱく質とかペプチダーゼの腸管における、いわゆる免疫応答とそれに関するあれから、非常に議論がされております。例えば、従来、ジペプチドだとかというもののトランスポーターを通じての消化、吸収の問題以外にも、マクロモリキュールでタイム・ジャンクションだとか、あるいはエンドサイトーシスで十分に血液の方に入っていくというのは、こういう問題も含めて、ほかのたんぱく製剤とかという視点から議論されていて、やはりかなり入っていくというのが今、一般的な研究成果のように私個人は聞いております。

○山添専門委員 確かに、上野川先生がおっしゃるように、例えばインスリンを投与しましても、経口で入らないかということ、確かに入るんです。ですけども、その吸収率は1

%を超えない。ですから、確かに少量は入ると思うんです。ですけれども、量的なものとの兼ね合いだと思うんです。それは、やはり結果的に動態を見るときの評価に見たいので、有効成分のメインであれば、その辺のところをどう見るかということで資料があればと思います。

○山崎専門委員 先生、よろしいですか。

○上野川座長 どうぞ。

○山崎専門委員 今回の文献の1-1なのですが、概要書の14ページになりますが、そこでACE活性を *in vitro* で試験しているんです。この際には、ローヤルゼリーそのものではACE活性はないんだけど、プロテアーゼで分解したローヤルゼリー分解物に関しては、強いACE活性があったというふうに結果が出ています。

それに対して、ページをめくって15ページの文献の1-5になりますと、1-5ではローヤルゼリーでもローヤルゼリーのプロテアーゼ分解物でも、あるいはそこから得られたダイペプチドでも、血圧降下作用がラットに対して認められたという記載があります。

ですから、つまりローヤルゼリーのどういう分解物かはよくわからないんだけど、少なくとも分解されて始めてACE活性を持つということは、一応は推論はできるのではないかと思います。ただ、それがどういうペプチドなのかというのを完全に説明するのは、恐らく非常に難しいのではないかと思います。

○上野川座長 ほかに。

どうぞ。

○寺田委員長 済みません、私の立場から言うのもちょっとおかしいところもあるのですが、事務局の方にききますが3ページの中ごろに、長期摂取による有害事象は認められずと書いてありますね。これの内容は、ここにとっては一番肝心なところなので、これを見て、もとを見てもどこにも出ていません。会社としてどういう臨床研究をやって、どういう有害事象に目をつけてやって大丈夫だったのかということは、やはり必要だと思うんです。一番肝心なところを書いていない。いろんな文献はありますが、この会社が申請するためにやった臨床実験というのはどういうようになっているのか、よくわからない。

○吉富課長補佐 今、御指摘があった長期摂取試験というのは、恐らく、文献番号でいいますと、2-16と18辺りで血圧が若干高いヒト等を使いまして試験を行っておりまして、例えば2-16では二重盲検によりまして4週間連続摂取試験。2-18では、同じく二重盲検によりまして8週間連続摂取試験を行っております。

○寺田委員長 2-16 ないですよ。

○吉富課長補佐 2-16は、1-9というものと一緒の番号が振ってあるものです。

○寺田委員長 ありました。

○吉富課長補佐 お手元にありますでしょうか。なければ、事務局の方で余部用意しております。

例えば、文献上でまとめておりますものは2-16の中の14ページの辺りで、5)といったしまして、有害症状及び診察所見ということでまとめております。試験期間中に認められた有害症状としては、その次の15ページに有害症状一覧ということでまとめてございます。大丈夫ですか。

○寺田委員長 この文献は、この会社がやったものですか。

○吉富課長補佐 こちらにつきましては、1ページを御覧になっていただきますと、下の枠外のところに2番目の会社のアピという株式会社の方も入ってされているということです。

○寺田委員長 なるほど、わかりました。

だから、概要を書くときに、安全委員会に出す概要としては、そういう一番肝心の臨床データが書いていないのはおかしいのではないですか。これは誰がつくったのか知らないもので、事務局にびいびい言っても気の毒ですが。

○上野川座長 そういう意味では、やはり安全性というのも非常に重要な審査案件ですので、有害事象を認められなかっただけというのは、何となく納得できない部分もあるということです。

何かありますか。どうぞ。

○秋元係長 申し訳ございません。この概要版でございますが、作成は厚労省を通じてアピ株式会社、申請者をお願いしております。今までもそのように整理しておりますので、今回も業者をお願いしております。

例えば、証紙などが張っておりますように、基本的に厚労省に提出されている申請書とか、あるいは分厚い方の資料を中心に業者の目でまとめられたということもございまして、当方では、特段、このものについて手を入れておりません。そういう意味では、今回の先生方の御指摘などを踏まえて、今後、事前にもし協議するチャンスございましたら指摘していきたいと思います。

○上野川座長 よろしく願いいたしたいと思います。

委員長、それでよろしいですか。

○寺田委員長 結構です。どうも済みません。委員会のレベルで言うべきだったんですけ

れども、こういうのも何もなく1枚紙だったものですから、申し訳ございません。

○上野川座長 ほかに何か。

どうぞ。

○池上専門委員 もう一点、基本的なところで気になっているところがあるんです。

確かに、ローヤルゼリーというのは非常に食経験のある素材であることは間違いがないんですけども、これに *Bacillus subtilis* などのプロテアーゼNというのを処理してこの製品がつくられていて、特にそのペプチド分画だけを濃縮したりとか、分離したりとかというのではなくて、食品全体を今回対象としているわけですが、こういうのを本当に食経験ありと見ていいのかどうかというところが、私ちょっとすっきりはしていないんです。確かに、ローヤルゼリーそのものはそれなりに使われてきてはいますけれども、こうやって処理したものまでも食経験ありの範囲の中に入れていいものかどうかというところは、少し考える必要があるのではないかというふうに思います。

○上野川座長 *Bacillus subtilis* のプロテアーゼNの安全性がどうかということも、やはり別に議論する必要があるという御意見ですか。

○池上専門委員 そこまではちょっと考えてはいないんです。

○上野川座長 でも、北本先生、これは多分微生物ですね。

○北本専門委員 微生物としては安全なもので、食品に使われているものだと思います。資料がないのでわかりませんが、食品に使用できる酵素剤でこの会社が使用しているのならば問題ないと思います。ただ、新規にスクリーニングをしてということだと、確かに先生のおっしゃるように、安全性という点から気になります。

○上野川座長 要するに、この *Bacillus subtilis* のプロテアーゼNが実際に北本先生がおっしゃったようなことで、由来をはっきりしてもらいたいということは、やはり問い合わせる必要があるということでしょうか。

○池上専門委員 私自身は、酵素剤そのものの安全性ということだけではなくて、酵素を処理することによってローヤルゼリーの成分がいろんな変化を受けてきているわけで、そのことも含めて今、そういうものも大丈夫だと言い切れるのかどうかというところ。そこも含めて、これはローヤルゼリーと同じように食経験もあるというふうに判定していいかどうかというところを先生方にお考えいただければと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○長尾専門委員 これは安全性と直接関係なくて申し訳ないんですけども、プロテアーゼで処理したことによって効果が上がっているのかどうか疑問に思うんです。ですから、

今、安全性を検討しているものが、未処理のものと処理したものと同じかどうかという情報がわからないんですね。効果の面から、そういう情報が欲しいと思うんです。

○上野川座長 これについてどうですか。一応、処理して血圧を下げるというのはコントロールに比べて、それは一応確認されたと。

どうぞ。

○池上専門委員 資料の中から見ると限りでは、やはりプロテアーゼNを処理したことによって効果が出ているという可能性はあるんです。ただ、データ類が必ずしも一貫をしていないんです。

先ほどもどなたか御指摘になっていきますけれども、ローヤルゼリーそのものを投与したときに血圧が下がっている場合と、下がっていないケースもあるんです。ただ、全体的に見たときには、明らかにプロテアーゼNを処理したことによって効果が出ているということとは判定できる。ですから、ローヤルゼリーで出る場合と出ない場合がどうもあるようなんですが、そこは今回の場合はコントロールの試験ですから、問題にはならないのかなというふうに私自身は判断いたしました。

○長尾専門委員 ありがとうございます。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○山崎専門委員 池上先生の御指摘なんですけど、言い換えれば、*in vitro*でプロテアーゼ処理して分解することと、消化管の中で生理学的にたんぱく質がどんどん分解されていくことが同等とみなせるかどうかという問題に帰結するんだと思うんですが、これに関しては、1つはプロテアーゼの特異性の問題もありますが、消化管の中ではプロテアーゼの特異性がどうであれ、最終的にはアミノ酸にまで分解されていく方が多いので、そういうことから考えると、たんぱく質がランダムに分解されていくという前提で消化管の中では反応がいくというふうに考えてもいいのかなと思うんです。そうした場合、*in vitro*でプロテアーゼ処理するというのは、消化管の中で行われている反応の一部だけを強調したという形になるのかなというふうに私は理解するんですが、そうした場合、条件にもよりますが、量がペプチド分解物と分解する前のものとでほぼ同じであれば、私は、最終的には似たようなことになっていても不思議はないというふうに思えるんです。その辺の微妙なところをきちんと審議しようと思うと、文献上のデータをきちんと見る。特にラットを使った実験のデータを詳細に見ないと判断はできないのかなという感じはします。

○上野川座長 このアンジオテンシン・コンバージョン・エンザイム・インヒビターとい

うのは、かなりの量が既に出されてきていて、ローヤルゼリー以外にもいろんな形でいろんな酵素を使って出されているという実績はあることはあるわけです。ですから、それと今まで出されたものが違うんです。ローヤルゼリーを使ったのは多分初めてなのでここに来ていていると思うんです。

○長尾専門委員　　というか、今、先生がおっしゃったのは、ただ酵素処理しただけのものというのではなくて、ある程度ペプチドを濃縮したとかというお話ではなくてですか。こういう食物を持っていて、プロテアーゼ処理したものもあって、こちらが特保になっている。その場合は、ヒトでの実験で効果が明らかにある。そういうデータがあるんだったら、*in vivo* は何が起きているかはっきりわからないから、効果がはっきり下がるというデータがあるのだったらそれでいいと思うんです。

ですから、そういうふうには有効性の方でもはっきりその点を評価していただけるとありがたいなと思ったものです。

○上野川座長　　そうですね。そういう意味では、有効性について議論することのというか、参考が変わるかもしれませんが、基本的にはやはり一応、厚生労働省の方の食品調査会の方で有効性については、勿論、*in vivo* でもヒトでもきちんとそれを審査されているというふうに我々は思っているんです。

ただ、それについての先ほどの話ではないですけども、詳しい、簡潔な説明が欲しいということは、私もそう思います。

いかがでしょうか。多分、このアンジオテンシン・コンバージョン・エンザイム・インヒビターの場合は、こちらの食品安全委員会で初めての物件になりますか。もう出ていましたか。

○山添専門委員　　前にごまのお茶のペプチドもそうだったと思います。

○上野川座長　　どうぞ。

○脇専門委員　　ペプチド製剤に関しては、アレルギーということは、どれぐらいの対象者を検討して安全性が高いとか低いということが言えるかを今まで議論されているんでしょうか。これは、臨床データではせいぜい30人ずつぐらいの研究しかないんですけども、その程度の検討症例数で、発疹の人が1人あったとか、下痢があったとか、1例ずつぐらいで因果関係はなしというふうに判断して出ているようなんですけども、体質的なことを判断するときに、これぐらいの症例数で判断していいのかどうか。

○上野川座長　　これは、アレルギーに関しては記載があったんでしょうか。ないですね。そうすると、それについて、やはり先ほどのたんぱく製剤の話、*Bacillus subtilis* の

ロテアーゼNの場合も、たんぱく質をそのまま使って残っているとするとこうなりますし、私もちょっと専門と関係するところで出過ぎたかもしれないんですけども、普通はペプチドの場合は非常にスペシフィックなもの以外というのは、例えば分子量が 3000 ぐらい以下の場合は、あまりアラジスティーというのではないというふう考えられていますし、そういうペプチドでアレルギーを誘導するという事は、私が知っている限りなんですが、あまり報告とは見ないというのが現状だというふうに理解しております。

ただし、ローヤルゼリーのアレルギーはないかという、それは私はあまり症例はチェックしていないんですけども、食品である以上、ある特定の遺伝体質を持っている人にとっては、アレルギーは起こり得るということだと思いますけれども、ローヤルゼリーでのアレルギーというのは、私は聞いたときにはないんですけども、ないことはないかもしれないということで、そこら辺のところは、従来、アレルギーのそれについては議論されてきていると思いますので、それに沿った形できちんとした申請者側のレスポンスというのは重要だろうというふうに思います。よけいなことかもしれませんが、やはり先生のおっしゃるように、アレルギーについての懸念はないのかということをお聞き合わせおくことも必要だろうというふうに思っています。

どうぞ。

○山崎専門委員 もう一点よろしいですか。

ローヤルゼリー分解物の食経験に関することで、皆様の御意見を伺いたいのですが、ローヤルゼリー分解物は、プロテアーゼNという市販されている食品用酵素なんですけど、それで *in vitro* で分解をしたものです。食品用酵素の場合は医薬品と違まして、純粋な酵素たんぱく質にまで精製しているものではなくて、むしろクルードな製品なんです。しかもローヤルゼリー分解物はプロテアーゼ処理をしたものをそのままミクスチャーで凍結乾燥して製品にしています。そうした場合には、*Bacillus* 中のプロテアーゼ以外の酵素によってローヤルゼリーが何か反応した可能性もあるわけです。

そういう意味では、混合物であるこのローヤルゼリー分解物そのものの長い食経験はないというふうに判断できるんです。その安全性評価をするために、ここでは遺伝毒性試験、ラットを使った毒性試験をやっております。そのデータで問題があるかないかというディスカッションが必要なのではないかなと思うんですが、その部分は専門の先生の御意見を是非伺いたいと思うんですが、いかがでしょうか。

○上野川座長 いかがでしょうか。

私から意見を言ってよろしいですか。

一般には、特定保健用食品の安全性に対する基本的な考え方というのに基づいて、もしもあそこに記載されているような安全性の確認は原則としては行っていただきたいというのがある。

ただし、従来、幾つか御記憶にあるかと思いますがけれども、実際に日常的に食べられているようなもので、一応有効性が確立されたものというので出てきたものがあると思うんですけれども、そうした場合には、食経験があるし、別に何も加えてないしという場合には、食経験だけに近いような状況でも、この安全委員会に通してきた感じがあると思うんです。

したがって、これからもし更にいろいろな議論をしている案件もあるかと思いますがけれども、例えば従来と違うような新しい作用を考える場合には、あそこの基本的な考え方にないような幾つかの試験も要求してやっていただいているというのが現状だというふうに思いますが、そういった意味では、山崎先生のお話というのは、やはりこの委員会でもしそれが必要だとするならば、それは議論すべきことということが新たに必要なのか、あるいは足りないのかということに関しては、今までやってきたと思いますけれども、やはり議論すべきというふうに理解しております。そういう答えでよろしいですか。

○山崎専門委員 はい、そうです。

○上野川座長 いかがでしょうか。

そうしますと、意見も十分に尽出したというふうに御理解させていただいてよろしいでしょうか。基本的に今、申し上げましたけれども、食経験についてはやはり若干いろんな議論がありました。あと、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験とか、これにつきましては、今、山崎先生の話、いろんな先生方のお話もありましたし、ヒト試験、いろいろと議論が出されたわけですがけれども、今までの御意見につきましては、事務局の方で今、出された意見があるかと思いますが、これについて追加資料を入手いただいて、私の方で概要確認をさせていただいた上で、再度調査会において調査、審議を行いたいという形で、とりあえずこのステイバランス R J については、そういう方向で今日の審議をまとめたいと思うんですけれども、事務局の方から何かございますか。

○吉富課長補佐 状況はわかりました。まず、その前に厚労省の方から有効性に係る審議のことについての資料をいただくというのが1点あるかと思います。

あと、申請者の方に指摘事項として今、御議論いただいたようなところを御指摘としてお出しするということですが、結構議論が多岐にわたって混乱しているので、少し確認をさせていただきたいと思います。

まず、今、座長の方からありました、食経験に関しましてですが、これは申請者の方に指摘としてお聞きするのは、ローヤルゼリーを酵素で分解したものについて食経験をどのように考えるかというところを言うのか、それとも、例えばその食経験がはっきり言えないのであれば、動物試験やヒト試験の方から見て安全性について言及していただくのかというところが1つお聞きしたいのがあります。

あと、幾つか有効性に係るようなところもあったんですけども、長尾先生から出たと思うんですが、プロテアーゼ処理したものが処理していないものとの効果の差というところについては、これも指摘としてお出しするということによろしいでしょうか。

○長尾専門委員 厚生労働省でそれはどういうふうに評価されたのかということです。

ローヤルゼリーは一般に売られているので、これを特定食品にするには、やはり何かそこに差があったということで認められたのか、あるいはただ比較の問題ではなくて、この製品に有効性があるから認めたんだというのか、考え方を知りたいと思ったんです。

○吉富課長補佐 そうしますと、申請者に聞くというよりは、どちらかというと厚労省からその辺の関連の資料をいただいて確認をするという形ですね。

○長尾専門委員 はい。

○吉富課長補佐 わかりました。

あと、たしか松井先生から出ました空咳の関係については、その安全性も含めてということですか。

○松井専門委員 空咳は、コントロールの人にだけ咳が出現しているとの報告で当ステイバランス投与の人は全部風邪の症状と報告されています。本当に風邪なのか、それとも咳が出ているから風邪にしてしまったのか、そのこのところのもう少し細かい症状を報告してもらいたいんです。

○吉富課長補佐 そうすると、食経験と動物やヒト試験から見て、先ほど山崎先生からありましたけれども、その辺をどのような指摘事項という形でまとめればいいか。例えば、食経験があるかないかということをもってもらうのか、それとも全体的に提出されているテストから見て、安全性について言っていただくのかという感じがあると思うんです。

○山崎専門委員 私としては、この概要版にも引用されている、動物あるいは微生物を使った試験をこの調査会でどう評価するかを議論していただければいいので、申請企業に指摘を出す必要はないと思っています。

○吉富課長補佐 そうしますと、あと山添先生からいただいています分画の問題でしたか。ペプチドの大きなものでは入らないのではないかとということで、ジペプチドになるときの

実際の作用機作というところだったと思うんです。

○山添専門委員 例えば、今後の安全性を評価する上に、ジペプチドで基本的に安全性を考えていけばいいのであれば、比較的考えやすいと思うんです。それが有効成分が本当にその成分だけで説明できていないとなると、ほかのものを含めた上で、全体のミクスチャーとしての安全性として評価せざるを得ないと思うんです。その場合には、ほかの物質の影響があるのかないかをあらかじめ知っておかないと、どちらで評価をしていけばいいのかということに分かれると思うんです。ですから、そのところでそれを示すような、何かを示唆するような資料があれば一番ありがたい。

○吉富課長補佐 済みません、あと池上先生からいただきました概要版に不正確な部分があるのではないかとこのところが2～3ページにかけてございましたところについて、適切に改めるようにという形ですね。

○池上専門委員 文献番号1－8という文献があるんですけども、それを見たんですが、先ほど申し上げたように、そのデータはペプチドの検出されている臓器とこの1－8の16ページにまとめが書いてあるんですけども、ここにも消化管から検出できたというふうに書いてあるんですが、実際に測定している臓器は、プラズマ、ラングと血管壁なんです。ですから、ちょっとここは記載上は不正確なのではないかというふうに思いますので、それは直していただくようにしてください。

○吉富課長補佐 はい、わかりました。

あと、脇先生からいただいていますローヤルゼリーのペプチド分解物のアレルギーについて確認をしているかどうかというところです。その辺があったかと思います。

そうしますと、もう一回改めて申し上げますと、まず1つが空咳の問題について、安全性の観点で細かいデータ等をいただきたいというところと、ジペプチドのみで作用しているのか、もしくは全体のミクスチャーとしてほかにいろいろ作用があるのかというところがあったかと思います。

3点目が、何人かの先生から食経験に関わるところが出ていますので、まず1つは、酵素で分解したものについてこれを食経験とみなせるのかどうかというところをとりあえずお聞きするという形ですか。

それから、先ほどの脇先生のアレルギーに対しての御指摘。申請概要の中での正確に記載を改める点。大体このようなところかと思います。

ちょっと文章を座長と御相談して、また指摘出された先生方に御確認をいただきたいと思います。

○上野川座長 先生方、今の事務局の方からのまとめでよろしいでしょうか。そういう形で、一応申請者の方に回答を求めるという格好で進めさせていただくということでしょう。

では、先ほど既に申し上げましたけれども、これにつきましては、再度回答を待った上で、本調査会での審査という形にしたいと思います。

これで、本日のステイバランス R J についての審議は終わらせていただいて、続きまして、継続審査品目である燕龍茶レベルケアについての審査を行いたいと考えます。

燕龍茶レベルケアにつきましては、申請者から回答書が出てきております。

それでは、始めに、事務局から燕龍茶レベルケアについての御説明をいただきたいと思っております。

○吉富課長補佐 それでは、続きまして「燕龍茶レベルケア」につきまして御説明いたします。

燕龍茶レベルケアにつきましては、ダイドードリンコから 2 冊資料が出されていると思っております。表紙が青いものになっております。

こちらにつきましては、新開発食品専門調査会では、今回 4 度目の審査となります。前回は、昨年 7 月に行われました第 26 回専門調査会におきまして、調査会時に提出されました指摘について審議を行いまして、更に指摘を出しまして今回回答書をいただいております。

なお、資料につきましては、事前に各先生のお手元の方に送付させていただいております。

指摘事項に関しましては、参考資料 1 ということで 3 点指摘が出されておりまして、お配りしているものでございます。

それでは、申請者の資料に基づきまして御説明いたします。まず、分厚い方のダイドードリンコから出ております資料の 2 ページから指摘と、それに対する回答があります。

参考といたしまして、同じく薄めの資料が出されておりますが、そちらの 1 ページ開いていただきますと、体内動態推定図というものが、A 3 判で出されておりますので、そちらも併せて御覧になっていただければわかりやすいかと思います。

それでは、指摘事項 1 から読み上げさせていただきます。

「①燕龍茶フラボノイドは、経口摂取後、腸内細菌叢等によりケルセチンアグリコンに加水分解され、腸管粘膜で抱合体化反応を受けて体内循環すると回答書等に記載されている。ケルセチンについては『妊娠中・授乳中の安全性に関しては、データが充分でないので、食物に含まれている以上の量を摂取するのは避けるべきである。』という文献情報が

あるが、本食品によるケルセチン摂取に関し、安全性及び注意喚起表示等の必要性の有無について考察されたい」。

以下に回答が述べられております。

まず、1 といったしまして、ケルセチンの摂取量ということで、申請者の方から表 1 にまとめております。まず、日本人の 1 日当たりのケルセチンの摂取量といったしましては、後ろに付いております文献 1 及び 2 から見ますと、9.3 ～34.6 mg であるということで、こちらの代表値を取りますと、まず 22 に考えられるということです。

本製品、燕龍茶レベルケアは飲料水形態となっておりますが、1 本あたりに含まれますケルセチンの量は 20 mg ということでございまして、日本人のほかの食品から摂るケルセチンの代表値を 22 とした場合には、その 0.8 倍であるということであります。

こちらについては、2 ページの下の方でございますが、タマネギやモロヘイヤ、オレンジなどの含有量と比べております。

そして、3 ページにかけまして摂取量としましては、例えば、本レベルケアに含まれますケルセチンの量というものについては、タマネギに直しますと約四分の一個であるということございまして、特にほかの野菜や食品から採っている量を超えるものではないと。ですので、このレベルケアを通常の食事に追加して飲用した場合でも、通常の食事から摂取する範囲であるというふうにまとめております。

2 といったしまして、ケルセチンの体内動態とトポイソメラーゼ II 阻害活性ということで回答しております。読み上げますと、本食品におけるケルセチンは、腸管で吸収され、ケルセチン配糖体は腸管でアグリコンのケルセチンに分解・吸収される。こちらについては、先ほど示しました横の大きな表の方がわかりやすいかなと思います。

このラットの経口投与試験の結果によりますと、腸管粘膜でグルクロン酸抱合体化の代謝を受けまして、ケルセチン抱合体の状態ですと門脈に入りまして、その後肝臓に入りましてグルクロン酸抱合体化や硫酸抱合体化、メチル化等の代謝反応を受けるとなっております。

ヒトの経口投与試験において確認いたしますと、血中ではケルセチンとしては存在しておらず、ケルセチン抱合体等の代謝物として存在することが明らかとなっております。これが、横表で見ますと、肝臓の絵の上の方に体内循環といったしまして表しておりますが、こちらについて、体内ではケルセチン抱合体の状態ですと回っているということです。

下の方に「以上のように」とありますけれども、そこに線を引いてありますとおり、門脈に入る前に腸管粘膜細胞で抱合体化を受け、血中にはケルセチンとしては存在していな

いということでありますので、4 ページに書いてありますとおり、またグリコシドやメチル化体については、トポイソメラーゼ II 阻害活性はないと報告されているということと併せまして、この食品について生体内においては、トポイソメラーゼ II 阻害活性はないと結論しております。

以上のことを踏まえまして、3 の妊娠中・授乳中の安全性といたしましては、まずこの食品に含まれておりますケルセチンの量が、通常の食品に含まれている以上の量ではないということと、トポイソメラーゼ II 阻害活性を示すケルセチンの状態では、体内循環していないということを挙げまして、特に注意喚起の必要はないと考えているということです。

次に5 ページになります。指摘事項2といたしまして、読み上げさせていただきます。

「②燕龍茶フラボノイドは、経口摂取後、腸内細菌叢等によりケルセチンアグリコンに加水分解され、腸管粘膜で抱合体化反応を受け体内循環し、数日間で排泄され、長期的な蓄積の可能性がないこと、及びヒト安全性試験結果における血液生化学検査等において異常所見が見られていないことにより、安全性は検証されているとする回答書等に記載されている。一方、申請時に提出された試験報告書『羅布麻エキスの遺伝毒性試験報告書』（資料 No2-7）において、羅布麻茶エキスにより *in vitro* コメットアッセイ及び小核試験を行っているが、当該試験の目的と燕龍茶フラボノイドの体内動態を考慮した際の当該試験の妥当性について考察し回答されたい。また、本試験では、p53 に異常を持ち、染色体異常に対し高感受性があると報告されている WTK-1 細胞を用いて試験を実施しているが、当該細胞を用いて試験を行った理由について考察し回答されたい」ということです。以下に回答がございまして、まず1といたしまして、当該試験の目的及び体内動態を考慮した際の妥当性ということです。まず、遺伝毒性試験につきまして、この評価についての試験は、イギリスのデパートメント・オブ・ヘルスの諮問機関である、COMのガイダンスに従って評価したというふうになっております。

これについては、7 ページの図1の方を併せて御覧になっていただければと思います。まず、この *in vitro* 小核試験とコメットアッセイについては、遺伝毒性の初期スクリーニングということで行ったということで、それでステージ1として初期スクリーニング試験を行っているということです。

こちらダイドードリンコ社の方では、復帰突然変異試験に加えて、*in vitro* 染色体異常試験、小核試験、コメットアッセイの4試験を行っているということです。

次に6 ページの方になります。こちらについてですが、まずステージ1の *in vitro* 試験では、復帰突然変異試験におきまして、代謝活性化の有無にかかわらず陽性結果。あと残

りの3試験については、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であったということです。

この陽性が出ましたものにつきまして、この結果を検証するために、次のステージIIということで、*in vivo* 体細胞試験を実施しております。これについては、マウスに経口投与しまして末梢血を用いました小核試験と、同じくマウスの他臓器によりますコメットアッセイについて行いまして、結果については陰性であったということです。

これらについてまとめると、試験物質の燕龍茶エキスというものについては、経口投与により生体内で代謝反応を受けると遺伝毒性を有さないというふうに結論しております。

ステージIIで陰性が示されたために、ステージIIIの生殖細胞試験というものの必要性はないと評価しております。

こちらにつきましては、こちらに含まれております配糖体等のうち、ルチン及びアグリコンのケルセチンについて、このようにステージごとに評価しておりますが、これにつきまして、先ほど代謝のことを御説明しましたが、一番下から2パラ目のところに下線を引きまして、血中においてはケルセチンと存在しないということがあります。これを挙げまして、すなわちとございますが、生体内ではケルセチンではなくケルセチン抱合体として存在することから、*in vitro* 試験で陽性を示したけれども *in vivo* 試験の方では陰性であったと考察しております。

以上の結果から、燕龍茶エキスについては、*in vitro* 試験では遺伝毒性を有さないということを確認されているということです。

8ページに2とありまして、WTK-1細胞を用いた理由でございますが、こちらについては、WTK-1細胞がp53の遺伝子に異常を持つということがありまして、こちらについて、TK-6細胞についても行っているんですけれども、TK-6細胞を使用することによって染色体異常を見落とす可能性を回避するために、高感受性のWTK-1細胞を用いた試験を行っているということです。

また、定法ではチャイニーズハムスター由来の細胞株を用いることが多いのですが、ヒト由来の細胞を用いた方がよりヒトを想定した遺伝毒性を的確に評価できると考えたため、ヒトリンパ種細胞株を用いているということでございます。

まとめたものについては、9ページの表2ということで、TK-6細胞とWTK-1細胞について、細胞による相違と試験結果ということで、そのどちらも陰性であったということです。

次に指摘事項3で10ページになります。指摘事項3を読み上げますと「③『食品健康影響評価に係る追加資料について（平成17年8月2日提出）』の添付資料15の『考察と結

論』において、『以上の結果より・・・・・・・・・・これらが羅布麻の降圧作用を担っているとは認め難く・・・・・・・・・・』と記載され、燕龍茶の原料である羅布麻に含有されているケルセチン等に降圧作用は認め難いと推測している。この点について考察し回答されたい」。と指摘が出しております。

これにつきましては、回答が以下に述べられております。

まず、指摘された論文については、1986 年の御報告ということで、80 年代の一般的な手法では、静脈内投与により羅布麻の降圧作用を検討しているということです。この論文においては、羅布麻から単離したフラボノイドの成分のうち、含量が少ないケルセチン等には降圧作用が認められたが、含量の多いハイペロサイド、またはイソクエルシトリン投与では降圧作用が認められなかったために、先ほど述べたような結果で降圧作用を担うものではないと考察しておりますが、2004 年に別のものによりまして、ラットへの経口投与試験を行っております。

その際の検討で、イソクエルシトリンのみでは降圧作用は示さないが、イソクエルシトリンとハイペロサイドの混合物では、降圧作用を示すことが報告されており、この両成分を混合することにより、羅布麻様の降圧作用があるというふうに結論しているということです。

ですので、先ほどの論文が報告されたのは、1986 年時点での結論であり、今回新しく出ている論文によりますと、このイソクエルシトリンとハイペロサイドを混合されることにより、羅布麻茶の降圧作用があるということで結論しております。

次に 11 ページになりまして、過剰量摂取試験を行うようにということで指摘事項が出されております。11 ページの上になりますが、読み上げさせていただきますと、過剰投与試験については、ヘルシンキ宣言の趣旨に基づき倫理的に困難とされ、フラボノイドを含む食品等の試験報告を示しているが、当該試験報告の結果では燕龍茶の過剰投与試験には該当しないことから、当該食品による過剰量摂取試験を設定し、試験の再実施について考察されたいということです。

今回、本食品の過剰量試験といたしまして、同じページにありますとおり、形で試験を行っております。

試験方法といたしまして、まず対象者は正常血圧者の男性 17 名、収縮血圧が 130mm/hg 未満及び拡張期血圧 85mmhg 未満、こちらを満たしているものとしております。

被験食としては、まずこの燕龍茶 500ml を 1 本と、2 本分をエキスをしましたものを 28 錠、合計で関与成分量が 3 本分となるようにしたものを、被験食としたということです。

8月に出されました回答書で、燕龍茶エキスの錠菓が崩壊時間が●●分となっておりまして、これについてもう少し短くできるのであればした方がいいんじゃないかというお言葉を先生からいただきましたので、再設計し●●分に短縮しております。

この仕様変更というのは、●●で関与成分等の基本的な点は、変更を行ってないということです。

こちらの被験食は、朝にこちら3本分に当たります被験食全部を、30分以内に摂取するように指導したということです。

試験スケジュールは、12ページの図2にあるとおりです。まず、予備検査を事前に行いまして、前観察期間を1週間、試験期間が2週間、こちらの間にこの食品の3倍量を摂取しております。その後、1週間後観察としております。

測定検査項目は、12ページの表3にあるとおりです。

統計解析については、ボンフェロニによる多重比較検定を行っております。

結果は、12ページの(2)、結果及び考察以降に述べられております。理学所見につきましては、縮期・拡張期血圧及び脈拍数におきまして、摂取開始日と比較して摂取後に有意な変動はなかったということです。そのほかの検査値においても異常な変動を示した被験者はいなかったということです。

体重及びBMIについては、摂取開始日と比較して摂取2週間目及び摂取終了1週間後に有意な上昇が認められたが、冬場の季節変動の影響だという考察をしておりまして、被験食との因果関係はないと考えております。

そのほか、血液検査につきましては、特に異常な変動はなかったということです。

尿検査についても、数例に有意な変動があったが、特にこの食品によるものではないということです。審査値所見については、風邪症状以外、特に因果関係があるものはないということです。こちらの詳細につきましては、後ろのタグが振っておりますが、そのうちの29の結果報告書がありまして、個別のデータについても何枚か後ろに載っております。摂取者に番号を振って、それごとに血圧やほかの理学所見、血液学検査所見等々、後ろのページに全部添付しております。

13ページ、先ほどのところに戻りまして、2といたしまして、そのほか実施済みのヒト試験を要約して、14ページに一覧表として2試験載せております。その2試験のうち1つ、上の方については、これは1日のうちに3本飲んだと。通常量、これは1日1本ということですが、1日全体で3倍量となるように飲んだ試験でございます。こちらにおける試験と、あと12週間行った規定量飲む摂取試験、どちらにおいても両試験の被験者全員におい

ては、特に異常所見はなかったということです。

今回行いました3倍量試験と、ほかの2試験とを合わせましても、有害事象はないということから、安全性が確認されたものというふうに考察しております。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。大部にわたるレスポンスでございましたけれども、私の記憶では、この質問は、例えば山添先生、あるいは長尾先生から主として出されたものが多いのではないかというふうに記憶しております。それ以外の先生もあるかもしれませんが、今の内容での回答に対しまして、特に両先生何か御意見ございますでしょうか。

○長尾専門委員 私からは、このとおりで結構だと思います。

○上野川座長 山添先生、いかがでしょうか。

○山添専門委員 一応説明がつくような形で回答をいただいているので、これでよろしいかと思います。

○上野川座長 わかりました。ほかの先生方は、いかがでしょうか。どうぞ。

○池上専門委員 このケルセチンという化合物についてなんですけれども、構造から見ていくと、今、我々がずっと引きずっている大豆のイソフラボンと似たような化合物なんです。この人たちの基本的に安全だという根拠のところは、要するに、日本人が食べている量とあまり変わらない量を摂取しているから、安全なんだという論拠だろうと思うんです。勿論過剰試験とか必要な試験もされているわけなんです、ただ実際にこのケルセチンの日本人の摂取量のデータを詳細に見ますと、文献の1がそうなんです、これは実際に日本人について分析をされて、データが出され、これの摂取量の平均値というのは9.3なんです。2番の文献というのは、7か国のコホートスタディなんです。実際の食品の分析データというのが、どういうふうに出されているかがはっきりわからないんですが、1の文献と2の文献では、摂取量にかなり大きな違いがあるんです。それを単純に割って22にしてあるところに、ちょっと私自身はこれで大丈夫かなという、大豆のイソフラボンにはあれだけこだわって審査をしてきて、それでケルセチンそのものが、この程度のデータを通してって本当にいいのかなというのはちょっと引っかかりはするんです。

多分これはナチュラルメディスンデータベースというのがありますね。コンプリヘンシブデータベースがありますけれども、あそこの中では、ケルセチンに関しては経口で多分1日に1gぐらいを1か月摂取しても安全だろうというふうに一応書いてありますので、安全量の上はかなり高いのかも無いんですが、根拠がそれだけですので、本当に多量摂取

が安全なのかどうかというところが、ちょっとはつきりしないのではないかと。その中でも、一応妊娠中あるいは授乳中の安全性についてのデータは記載されていないので、安全性は不明であるというふうにも書かれているんです。今回のこの中には、妊産婦に関してはごく普通に食べている量だから、特に問題はないということで一応言っているようなんですが、ただやはり日本人の摂取量のデータが、本当にどこまで信頼性があるのかという点については、私はちょっと引っかかりはしているんです。ほかの先生方がいとおっしゃったら、まああれですが。

○上野川座長 例えば、大豆イソフラボンの一連の話では、いろんな文献調査すると大量摂取の場合には何か健康被害があり得るというような議論から始まっているというふうに理解しておりますけれども、ケルセチンの場合はそういう意味での、例えば、どれぐらい食べるとどういう健康被害が出るという項目が今までない。

ケルセチン自体が、例えば内分泌ホルモン様の働きをすとか、イソフラボン同様とか、それもないわけですね。

○池上専門委員 化学構造は極めて類似しているんです。

○上野川座長 そうしますと、現時点でのあれですと、今の両先生のお話ですと、一応こちらが出された質問に対しては、回答が一応なされているというふうにおっしゃっていたいているということ、それについてはOKと。

しかしながら、今の先生のお話ですと、基本的にはどの程度の量についての個々の文献でどのような信頼度から取ってきたのかということについて、もう一度回答を求めるということでとりあえずはよろしいですか。

○長尾専門委員 遺伝毒性は、結局イソフラボンと同じように、トポイソメラーゼのインヒビションで1つは問題になるんです。

ところが、業者の説明ですと、ほとんど吸収されたものはまたコンジュゲートになっているので、フリーで存在してないから、トポ II のインヒビション活性もなくなるということで、それが本当ならば、特に遺伝毒性の立場から言うと、危険はないという判断をしたんです。ですから、吸収されるときは一旦フリーになるけれども、またすぐコンジュゲートになる。それが事実ならば、遺伝毒性の立場からは心配ないと私は思ったんです。

○上野川座長 いかがでしょうか。いわゆる健康被害に対して、何かさっき申し上げたように、イソフラボンと併せて考える場合には、特に現時点では出てないけれども、実際に食経験から言って、さっき申し上げましたけれども、そういう一般的な量から考えて大丈夫なのかということについて、再度回答を求めるというふうにするのか。あるいはそうい

う意見があったということを一応記載するかということについて、今の池上先生の御意見、イソフラボン、確かに今まで相当な労力と時間をかけて議論してきていて、まだ議論中なわけですが、それとケルセチンを同じように扱っていいかどうかという非常に大きな問題なので、これについてやはり、今のところ従来の方法については、遺伝毒性、*in vivo*、*in vitro* 実験等については、とりあえずそれほど大きな、要するに、これの基本的な基準については問題なかろうという意見だったんですけれども、それ以外の健康被害について、具体的に何か考えるというか、本当に毒性があるのかどうかについての基盤がないと、そこら辺のところがイソフラボンと同じような問題ですよということは言いにくいというふうには個人的には考えます。

イソフラボンの場合は、いろんな情報があったということが基盤にあるんです。そうしますと、とりあえずはこの場合は一応、先生おっしゃったような、3度目になりますけれども、根拠を日常的に食べている食経験を判断するのに、食べている量をもう少し明確に回答してほしいということによろしいですか。

○池上専門委員 多分、2つしか文献ないんですけれども、これはわかりません。ケルセチンの摂取量に関して本当に2つしかないのか。ただ、ケルセチンに関しての研究レポートというのは、恐らくかなりあるはずだと私は思うんです。大豆のイソフラボンほど研究はされていませんけれども、かなりこのものに関してもデータ類はあるのではないかと、いうふうには私は思うんですけれども、それは私が調べたわけではないので確実なことは言えませんけれども、そのケルセチンに関しては、日常私たちが見る論文の中になんかたくさんあることは事実なんです。

○上野川座長 ケルセチンが関与成分で出された特保は今までありましたか。これが初めてですか。

○吉富課長補佐 これが初めてのようです。

○上野川座長 そうすると、先生の今のお話ですと、ケルセチンについてもう少し安全性も含めてイソフラボンと同等というわけではないんですけれども、いわゆる文献調査を綿密に少しやってほしいという御意見と理解してよろしいですか。

○池上専門委員 もしほかの先生も同意してくださるなら、ちょっと大豆のイソフラボンをあれだけしつこく安全性を審査して、これをこのままずっと通すということには、私はちょっと扱いの上に違いがあり過ぎるのではないかと。多分、大豆のイソフラボンだって、今のような発がん性の試験とか、あるいは過剰投与試験のレベルでは問題がなかったわけで、それをある程度問題にしてきたと。

○上野川座長 実際には、確かに、それで厚生労働省ではある特定のものは既に許可されているわけですから、それでこちらの方で再度審査したという。

○池上専門委員 明確な根拠があるわけではありませんけれども、非常に類縁の化合物であるという点で、私はちょっと大丈夫かというふうに疑念を持っているだけですので、根拠がありませんので、もしいいではないかということであれば結構です。

○上野川座長 これについて、何か御意見があれば、どうぞ。

○山添専門委員 今、フラボノイドの話になっているんですけども、私が先ほどこれでもいいのではないかといいた1つの理由は、ちょっと視点が違いまして、この燕龍茶のフラボノイドは実際には配糖体でそのまま使われているわけですね。腸内細菌で切れると言っても、実際のところが全部切れるわけではないわけです。ですから、生体の中で利用されている率はかなり低いだろうと。しかも糖が2つも付いておりますので、そういうことがあって、実際に切れて入ったとしても、十分な肝臓の持っている代謝のキャパシティで門脈を通して入ってきたものであっても抱合を受けて、実際にはほとんど抱合体として存在しているだろうというふうに考えられるので、量的なものを考えるとほとんどの場合不活性な形で血流の中を循環しているのではないかというふうに判断されるということを含めた上で、了承できるのではないかというお答えをしたわけです。

ですから、ケルセチンのアグリコンが大量に生体の中に入っているとすると、議論は先生のおっしゃるように、もう少し調べておいて、その食品の中でのレベルと差がないのかどうかというのを確認しておくということは意味のあることだと思います。

そのこのところの生体の中に入る量の評価のところでは大きな、どちらに向くのかということだと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○長尾専門委員 デグリコシレーションは、腸内細菌によっても起きるかもしれませんが、メンブランにあるラクテース、フィロリジンハイドレーズがヒトの場合も関与しているというんです。そのために、吸収率が低いという予測は、ちょっと私はクエスチョンマークだと思います。

寺尾先生がものすごく詳しいんですね。

○上野川座長 栄養学科の先生ですか。

○長尾専門委員 はい、ここの文献リストにいっぱい出てくるんです。その先生は、よく学会でケルセチンの話をされているんです。ですので、よくわからないところは質問して確認すると、有効な情報が得られるのではないかと思います。

○上野川座長 わかりました。多分、寺尾先生というのは、徳島大学の栄養学部の先生ですね。私もよく存じ上げている先生ですので、そういう御提案で、一応回答に対しては、レスポンスはきちんとされている。しかしながら、池上先生の御意見もあったということから、とりあえず、私なり事務局の方から。

何かありますか、どうぞ。

○山本専門委員 イソフラボンのときと同じような懸念が起こるのは当然、当然というかイソフラボンのときはあれほど見たのにというのはあると思うんですけども、あのときはイソフラボンについてでしたね。今回は、ケルセチンのことも議論しなければいけないですけども、燕龍茶のことなので、燕龍茶という形態からすると、イソフラボンのサプリメントのようにめちゃくちゃ飲むことは多分無理なので、多分今回に関してはイソフラボンのときのように日常摂取量を調べなければいけないというほどの大きな問題はたくさん出てこないと思うんですけども、またこのケルセチンのサプリメントをたくさん含んだ別の食品が出てきたら、そういうことが多分問題になると思います。

もう一つ、ちょっとコメントなんですけれども、今回提示された 17 名の過剰量摂取試験というのがありました。以前、私はそのときいなかったんですが、8 月 2 日のときに試験計画が出てやったということなんですけれども、統計的にこれを見ると、17 名というのはあまり多くないですね。ボンフェローニの補正をしているというふうに書いてあったんですけども、これは要は結果が出ないようなデザインなんです。こういうふうにすると、結局有意にならないようになっていて、これで有意でなかったからといって、では何なんだという結果なんです。

ただ、回答が正常範囲内の変動であったとか、そういうふうになっているので問題ないと思うんですけども、逆に言うと正常範囲内の変動で有意になるような研究デザインはおかしいので、始めにこのぐらい出たらまずいという範囲を設定して、そこから試験デザインを組まないと、話としては何のために試験しているのかわからなくなるので、今回に関してここで見る限りはそれほど問題ないと思いますけれども、もし次回こういうことがあれば、その辺も注意したらいいんじゃないかと思いました。

○上野川座長 どうもありがとうございました。そういう意見もあるんですけども、いかがいたしましょうか。

どうぞ。

○山崎専門委員 ケルセチンの摂取量とか、毒性に関してなんですが、私は個人的に言う企業に再試要求する必要はないと思います。

理由は、ケルセチンの配糖体のルチンというのは、これは日常の食生活で非常に大量に取っております。例えば、ソバというのがルチンを非常に含んでいるということで有名な食品で、ソバの多食者は結構います。

もう一つは、ルチンというのは生薬としては長い使用経験を持っておりまして、有名な生薬成分なんです。ですから、その生薬として使っている中で問題が指摘されていけば、当然皆さん御存じのはずなので、それが無いということは少々大量に摂っても健康被害はないというふうに判断できると思います。

もう一点は、ルチンを含んだような、いわゆる健康食品というのがタブレットの形で、現在非常にたくさん販売されております。そこでも健康被害の報告が、関係機関から出ていないように私は思うんですが、そういう意味で具体的な健康被害が予想されるという事態ではないと思いますので、ルチンから推論する限りは特に問題はないと思います。

あともう一つ問題になるとしたら、ケルセチンの配糖体によって腸管からの吸収率に違いがあるということが、今回の回答書の参考文献7の中にも書かれていることですが、もしもハイペロサイド、あるいはイソクエルシトリンが、ルチンと比較して非常に高吸収率で問題になるというのであれば話は別なんですけど、そこまで問題になるほどではないだろうというのがもう一つの点です。

もう一点は、ルチンは生薬で使われているだけでなく、食品添加物としても使われておりまして、天然添加物の安全性確認ということで、厚労省が一応安全性評価をやっております。その中で問題になっておりませんので、基本的には問題がないだろうというふうに判断します。

○池上専門委員　ありがとうございました。今の皆さんの御意見で、私も一応了解しました。

○上野川座長　わかりました。では、この件につきましては、安全性に問題はないという結論と理解させていただきますので、報告書の精査をこれから行いたいと思いますので、審議結果の報告書についての説明をお願いしたいと思います。

よろしく願いいたします。

○浦野係長　それでは、燕龍茶レベルケアに係る食品健康影響評価に関する審議結果ということで、座長の御支援の下つくらせていただきました評価書（案）を読み上げさせていただきます。資料としては、資料2をお手元に御用意ください。

まず1ページ目は「特定保健用食品評価書 燕龍茶レベルケア 2006年1月」となっております。

2 ページ目から本文が始まりまして、読み上げさせていただきます。

「1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、『燕龍茶レベルケア』の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。（平成 16 年 12 月 20 日、関係書類を接受）

2. 評価対象食品の概要

『燕龍茶レベルケア』（申請者：ダイドードリンコ株式会社）は、関与成分として燕龍茶フラボノイドを含む清涼飲料形態の食品であり、血圧が高めの方に適することが特長とされている。

1 日当たり摂取目安量は 500ml であり、含まれる関与成分は燕龍茶フラボノイド（ハイペロサイド及びイソクエルシトリンとして）30mg（燕龍茶エキス 2.2g）となっている。

本食品の燕龍茶フラボノイドは、羅布麻乾燥葉を熱水にて抽出、濃縮して得られる燕龍茶エキスに含まれるフラボノイド類の総称であり、このうち、含有量の多いハイペロサイド及びイソクエルシトリンを関与成分の指標としている。

また、燕龍茶フラボノイドは、血管の平滑筋に直接作用する内皮依存性の血管弛緩作用を有すると考えられている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

燕龍茶は羅布麻（ラフマ：キョウチクトウ科の多年草、別名：紅麻）葉を原料とした茶飲料である。羅布麻は中国では、古くから農民にお茶として飲まれていたことが、薬草について記した古い文献（13 世紀以降）に示されている。また、現代中国においても、羅布麻の自生地地域の農民にお茶として飲用されているほか、羅布麻葉を 3 g 程度用いたティーバッグ形態等にて市販されている。また、羅布麻乾燥葉 6 ～12 g / 日を熱水抽出とした服用方法が、国家発行の薬典に記載されている。

日本において羅布麻茶は、1985 年頃より輸入され、正気茶（承気茶）、老気茶の商品名で販売された。1994 年には『燕龍茶』の商品名で販売され、1995 年には 40 トン、1997 年には 170 トンが消費されており、2004 年 5 月までの累計販売量は 650 トンに達するとされている。申請者においては、1997 年より燕龍茶として、約 1 億 5000 万本販売している。これら日本で一般に販売されている燕龍茶は、水 1 リットルに対し羅布麻乾燥葉 5 g で用

いられており、本食品の●●程度の乾燥葉使用量となっている。また、飲料のほか、燕龍茶を用いた飴、麺、味噌、醤油などが製造・販売されていた時期もあった。

なお、本食品に用いる茶葉は、香味を調整する目的で、通常の羅布麻茶葉加工工程より焙煎処理が多く施されていることについて申請者では、本食品に用いる茶葉と、中国市場品の関与成分含有量にほとんど差異はないとしている。

また、燕龍茶フラボノイドと同様のケルセチンを骨格とするフラボノイドは、玉ねぎ 1 個約 200 g 中に 70mg 程度（ケルセチン相当量）含まれることから、本食品 500ml 摂取によるフラボノイド量（約 20mg ケルセチン相当量）は玉ねぎ約 1 / 3 個に相当するものと考えられる。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験。

本食品に用いる燕龍茶エキス（燕龍茶フラボノイド）について、*Salmonella Typhimurium* 株 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *Escherichia coli* WP2uvrA/pKM101 株を用いて復帰突然変異試験を実施した。その結果代謝活性の有無に関わらず、TA98、TA1537 において、陰性対照値の 2 倍以上を示す復帰変異コロニー数の増加が認められ、陽性と判断された。

復帰突然変異試験で認められた変異原性を有する成分を検証するため、*in vitro* コメットアッセイ、小核試験、染色体異常試験及び *in vivo* コメットアッセイ、マウス末梢血を用いた小核試験を実施した。その結果いずれの試験においても燕龍茶エキスは陰性であると判断されたことから、燕龍茶エキスには遺伝毒性はないものと考察されている。

マウスに燕龍茶 0、20、30、50ml/kg（本食品の約 33～83 倍のフラボノイド量摂取に相当）を単回強制経口投与したところ、死亡例はなく、体重、一般状態に異常は認められなかったことから、燕龍茶エキスの単回経口投与による致死量は 50ml/kg 以上であると考えられた。

6 週齢のラットを対象に、燕龍茶エキス 1.0、2.0g/kg（本食品の約 28～56 倍のフラボノイド量摂取に相当）を 90 日間連続強制経口投与したところ、全群において死亡例はなく、また体重、摂餌量、一般状態においても異常は認められなかった。病理学的検査において、肝臓における小肉芽巣（+）および近位尿細管上皮内の好酸球小体、好塩基性尿細管が認められたが、いずれもコントロール群にも認められ、また自然発生的に散見されるものとして被験物質による影響ではないと考えられた。また血液生化学検査および尿検査で認められた電解質の変動は、被験物質中の成分によるものと考えられた。その他検査項目において問題となる変化が認められず、燕龍茶エキスは 2 g/kg/日用量においても無影

響であると結論された。

ビーグル犬（雄）に燕龍茶エキス 0、400、800mg/kg を単回強制経口投与、あるいは 0、500、1000mg/kg（本食品の約 11～28 倍のフラボノイド量摂取に相当）を 14 日間連続強制経口投与したところ、尿量、尿浸透圧、尿中電解質、血液化学的検査及び血中アルドステロン濃度に影響を及ぼさなかった。

・ヒト試験

正常高値血圧者 46 名（男性 19 名、女性 27 名）及び軽症高血圧者 45 名（男性 10 名、女性 35 名）を 2 群に分け、本食品またはプラセボを朝食前に 1 日 1 本（500ml）、12 週間摂取させる二重盲検群間並行試験を行なった。その結果、血液検査において摂取前に比べ、摂取群で GOT、白血球数の上昇、総ビリルビンの低下、対照群においては塩素の上昇、マグネシウム（Mg）、 γ -GTP、ヘモグロビン量の低下がみられた。また、両群共にクレアチニン、ナトリウム（Na）、アルカリホスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、平均赤血球色素濃度（MCHC）の上昇、血漿レニン活性、カリウム（K）、カルシウム（Ca）、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球色素量（MCH）、アルブミン、アルブミン／グロブリン比（A/G 比）、ヘモグロビン A1c（HbA1c）の低下がみられた。これらの変動はいずれも基準内の変動であり、個別及び症状別に検討した結果、異常な変動ではないと判断されている。尿検査においては、対照群でクレアチニンの低下が認められた。試験期間中の自覚症状として下痢、風邪症状、頭痛、軟便等が報告されたが、両群共に観察されており、被検物質との因果関係はないものと判断された。

正常血圧男性 17 名に、本食品 1 本／日及び燕龍茶エキス錠剤 28 錠／日を 1 日 1 回、2 週間摂取（燕龍茶フラボノイドとして 90mg/日）させたところ、血液検査において摂取前に比べ、MCV、LDH、HbA1c の上昇、白血球数、A/G 比、尿素窒素、Na の低下が認められた。K は、摂取開始 1 週目で上昇したが、摂取終了 1 週間後では低下した。これらの変動はいずれも基準値内の変動であり、臨床上問題ないと判断された。尿検査において摂取前後の有意な変動はみられなかった。摂取期間中の自覚症状として下痢、軟便、風邪症状、頭痛、胃痛等が報告されたが被検食との因果関係はないものと判断された。

正常血圧者 12 名（男女各 6 名）、正常高値血圧者 17 名（男性 8 名、女性 9 名）、及び軽症高血圧者 16 名（男性 10 名、女性 6 名）を 2 群に分け、本食品またはプラセボを 1 日 3 本（1500ml、毎食時 1 本）4 週間摂取させたところ、血液検査において試験前に比べ、

摂取群で中性脂肪の上昇、総ビリルビン、HDL-コレステロールの低下がみられ、対照群においては尿酸、白血球数の上昇、ALP、赤血球数、MCH、総コレステロール、HbA1cの低下がみられた。また、両群共にクレアチニン、塩素（CI）、Mg、MCHCの上昇、アルブミン、A/G比の低下がみられた。これらの変動はいずれも基準値内の変動であり、急激で異常な変動は見られなかったことから医学的に意義がある変動ではないと判断された。尿検査においては、摂取群でpHの上昇、対照群でCIの低下が認められた。試験期間中の自覚症状として風邪症状、頭痛および下痢が観察されているが、対照群においても観察されており、被検物質との因果関係はないと判断された。

・その他

<燕龍茶フラボノイドの体内動態について>

燕龍茶フラボノイドには、ハイペロサイド、イソクエルシトリン、ケルセチン、ルチン、ケルセチン-3-(6"-アセチル)グルコシドの5成分が含まれるが、これらの成分はケルセチンをアグリコンとする同一のフラボノイド骨格を有し、3位の糖部分のみが異なる。また、ごく微量のトリフォリン、アストラガリンも含有されている。

経口摂取されたこれらのフラボノイドは、胃酸による消化を受けず、小腸においてイソクエルシトリンが酵素により、遊離ケルセチンとなり、また、大腸においてハイペロサイド及びルチンが腸内細菌により加水分解を受け遊離ケルセチンとなり、いずれも粘膜にてグルクロン酸や硫酸抱合体化反応を受けた後、ケルセチン抱合体になり、門派を経由して、さらに肝臓で代謝を受け、一部は、体内環境及び腸肝循環するとしている。なお、ケルセチン4'-グルコシド投与したラットにおける血中のケルセチン代謝物は、投与量の約6%が、体内循環し、代謝物としては、グルクロン酸抱合体、グルクロン酸硫酸メチル化体及びグルクロン酸硫酸抱合体が検出され、遊離ケルセチンは検出されていない。これらフラボノイドの種類による代謝、吸収部位の違いにより、体内循環が開始するまでの時間に差が生じることから、結果としてフラボノイド代謝物の体内循環時間が長くなっているものと申請者では考えている。

なお、吸収されなかったフラボノイドは便として、また体内循環しているものは、体内循環後、肝臓から尿として排泄されるとしている。

<キョウチクトウ科植物に含まれるアルカロイド成分について>

キョウチクトウ科植物にはアルカロイド成分を含む種(プルメリア亜科に分類される種)

も存在するが、本食品に使用される羅布麻（別名：紅麻）はアルカロイド成分を含まないキョウチクトウ亜科（バシクルモン属）に分類されている。

羅布麻の葉からの抽出液について、日本薬局方に準じてアルカロイド検出試験を行ったところ、アルカロイドは検出されなかった。

このことから、本食品に用いる羅布麻はアルカロイド成分を含まないとしており、本食品が呈する苦味成分に関しては、主成分であるフラボノイド配糖体によるものと申請者は考察している。

<薬物相互作用について>

燕龍茶に含まれるフラボノイドと同様のフラボノイド成分（ハイペロサイド及びイソクエルシトリン等）を含むセントジョーズワートは、生体内におけるP450（CYP）3A4やP糖蛋白を誘導し、シクロスポリンやインジナビルの血中濃度低下を引き起こすことが知られている。羅布麻葉エキスとこれらの基質薬物との併用による薬物相互作用について、ラットを用いてニフェジピン（CYP3Aの基質薬物）、又はメチルプレドニゾロン（P糖蛋白の基質薬物）の2薬剤を用いて検討したところ、羅布麻葉エキス（本食品の約1.8～18倍のフラボノイド量摂取に相当）の投与によるこれら薬物との相互作用は認められず、羅布麻葉エキスは生体内におけるP450（CYP）3A4やP糖蛋白基質薬物の体内動態を変化させないと考察した報告がある。

・なお、食品安全委員会新開発食品専門調査会では、本食品の有効性に係る試験等については評価していない。

4. 安全性に関する審査結果

『燕龍茶レベルケア』について、食経験、*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される」。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。今の報告書（案）の内容、構成、文言等についてはいかがでしょうか。

どうぞ。

○北本専門委員 5の引用文献のことですけれども、何か所か訂正すべきところがありま

す。

まず、①で「in press」と書いてあるのは、2004年の文献ですので、ページが多分入ると思います。

いろいろあいまいなところがあると思うので、事務局で訂正をしていただけたらと思います。

⑤で「National onion association」、これが何年度とか、もう少し詳しく必要かと思っています。

⑥から「社内報告書」と書いてあって、これは多分ダイードリンコ株式会社なのでしょうか。会社がわかるといいと思います。

⑫が、同じく「in press」のページが必要だと思います。

⑭、ここが「社内報告書」ですけれども、頭にダイードリンコ株式会社が入っているので、様式を統一すべきだと思います。

⑮、これはもしかしたら巻号が落ちているのでしょうか。確認してください。

○吉富課長補佐 引用文献については、一通り目を通して、確認をするようにいたします。

○上野川座長 よろしく願いいたします。ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○磯専門委員 4ページの記載の中で、ヒト試験の話ですが、それぞれ介入群、対照群で、例えば、マグネシウムはどうかとか、低下が見られたとか、上昇が見られたとか、書いてありますが、プラセボ群なりコントロール群との比較において、特に差が出てないということの記載をした方がよいと思います。例えば、4ページ目の87行目ですが、報告書では「個別及び症状別に検討した結果、異常な変動ではないと判断されている」という書き方がしてありますが、基本的にはコントロール群との差はないという記述に変更した方がよいと思います。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

○長尾専門委員 「*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験」で、*Salmonella Typhimurium* のTが小文字になることと。その後、ストレインの名前が書いてあるんですが、それはイタリックにしないでいただきたいんです。

それから、WP2 もイタリックではなくて、pKM101 もイタリックではなく直していただきたいと思います。

以上です。

○上野川座長 事務局の方、よろしいでしょうか。

○吉富課長補佐 わかりました。

○上野川座長 ほかにございますでしょうか。

あと、座長一任ということで、いただいた御意見を踏まえて事務局に修正していただいて、私の方で確認させていただいた上で食品安全委員会に報告したいと考えております。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○上野川座長 それでは、これで「燕龍茶レベルケア」についての審議は終わりたいと思います。

時間が12時をかなり過ぎておりまして、実はもう今日の審議は午前中ということで、最初の予定ではあと「タガトース」の審査も予定されておりましたけれども、これについては次回という形にさせていただこうと思いますが、それでよろしいですか。

○吉富課長補佐 本当にさっと2、3分以内で、事務局で座長の御相談により用意した資料もありますので、資料だけ簡単に御説明させてください。

○上野川座長 そうですか。それでは、よろしくお願いいたします。

○吉富課長補佐 「ガイオ タガトース」、アーラフーズイングレディエンツジャパン株式会社から提出されているものです。こちらについては、たしか5、6回目ぐらいの審議になるかと思いますが、既に何回かやったうちで、昨年5月に安全性については確認され、特に問題はないというふうにされているものですが、9月に出了された時点で注意喚起表示につきまして、こちら血漿尿酸値がこれを摂取することによって変動するということから、表示する必要があるんじゃないかというところが指摘で出されておりまして、9月に出了された段階では、それが申請者としては必要ないと考えということで回答が出され、それについてもう一度調査会の方で質問をしているんですが、今回につきましても特に必要はないと考えということです。

それで、出されている資料の2ページ目に、論点ということで7点ほどまとめておりましたので、いろいろ試験もたくさん出されていることから、3ページをめくって添付資料Aということで、テーブル1及びテーブル2というものを、申請者にヒト試験に関しまして、尿酸値の影響を見たところについて一目でわかるような形でということで用意をしていただきました。それで、まとめられた内容と事務局でと齟齬がありましたので、座長と御相談をいたしまして用意したものが、今日お配りしております参考資料2ということでございます。

そして、申請者から上がっております表に取り上げられております資料については、既に大きなファイルで先生方には送っているんですけども、再度抜き出しましてまとめているものが、今日お手元にお配りされている、頭に2-15と付いているものが、その文献になります。

あと、先ほど御説明をしたんですが、参考資料3といたしまして、イギリスで既に新食品素材として認められているものについてのコメントが出ておりますので、そちらを参考に付けさせていただきました。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。

では、本日の議題はこれで終了させていただきたいと思いますが、次回の開催日について、事務局の方からお願いします。

○吉富課長補佐 座長と御相談いたしましたところ、各専門委員の先生に御予定等をお伺いいたしまして、次回の開催日については、1月31日火曜日午後に開催させていただきたいと考えております。

○上野川座長 時間は何時ですか。

○吉富課長補佐 午後ですので、2時からということをお願いいたします。

○上野川座長 わかりました。

それでは、第32回「新開発食品専門調査会」の開催日につきましては、ただいま事務局から御説明のありましたとおり、1月31日の午後2時からということで開催させていただきたいと思います。

今日は、審議が長引き時間が延長したことをおわび申し上げて、これで終了させていただきたいと思います。本日は、どうもありがとうございました。